

Derwent Abstract for **DE 2803581 A 19790802**

1/9/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

002259044

WPI Acc No: 1979-58246B/ 197932

Antifungal antibiotic tetra-hydro-echinocandin-b ether derivs. - prepd.
e.g. by condensation of tetra-hydro-echinocandin B with amino-alcohol
cpds.

Patent Assignee: SANDOZ-PATENT-GMBH (SANO)

Inventor: KELLERJUSL C

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
-----------	------	------	-------------	------	------	------

DE 2803581	A		19790802			
-------------------	----------	--	-----------------	--	--	--

					197932	B
--	--	--	--	--	--------	---

Priority Applications (No Type Date): DE 278803581 A 19780127

Abstract (Basic): DE 2803581 A

New tetrahydro-echinocandin B derivs. are of formula (I) and their
acid addn. salts.

In (I) m = O, 1, 2 3 or 4; R₁ = H; 1-12C alkyl; 3-7C cycloalkyl;
(3-7C cycloalkyl)-(1-3C alkyl) phenyl or 7-10C phenylalkyl opt. mono-
or disubstd. in the phenyl ring by 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, F, Cl, Br
or OH (substituents being identical if disubstd.); hydroxyethyl; 3-6C
alkoxyethyl; furylmethyl; or tetrahydrofurylmethyl; R₂ = H or 1-4C
alkyl; or R₁ + R₂ = -(CH₂)₂-A-(CH₂)₂-(A=-CH₂-, -O- or -NR₄-; R₄ = H or
1-4 C alkyl); and R₃ = residue of formula (II) (where R₅ is
-(CH₂)₁₆CH₃).

(I) have antimycotic activity, with little or no antibacterial
activity. They are active against both yeasts and hyphomycetes, and are
useful in the treatment of topical and systemic mycoses.

Title Terms: ANTIFUNGAL; ANTIBIOTIC; TETRA; HYDRO; ETHER; DERIVATIVE;
PREPARATION; CONDENSATION; TETRA; HYDRO; AMINO; ALCOHOL; COMPOUND

Derwent Class: B02; C02

International Patent Class (Additional): C07D-487/14

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B02-E; B12-A02; C02-E; C12-A02

BEST AVAILABLE COPY

51

Int. Cl. 2:

C07 D 487/14

19

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 28 03 581 A 1

11

Offenlegungsschrift 28 03 581

21

Aktenzeichen:

P 28 03 581.6

22

Anmeldetag:

27. 1. 78

43

Offenlegungstag:

2. 8. 79

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Derivate des Tetrahydro-echinocandin B

71

Anmelder:

Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach

72

Erfinder:

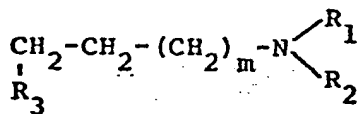
Keller-Juslen, Camilla, Dr.; Kuhn, Max; Basel (Schweiz)

DE 28 03 581 A 1

2903581

Patentansprüche:

1. Neue Verbindungen der Formel I,



I.

worin m eine ganze Zahl von 0 bis 4 bedeutet und ent-
 weder R_1 für (i) Wasserstoff, (ii) Alkyl mit 1 bis
 12 Kohlenstoffatomen, (iii) Cycloalkyl mit 3 bis
 7 Kohlenstoffatomen, (iv) Alkyl mit 1 bis 3 Kohlen-
 stoffatomen, welches monosubstituiert ist durch
 Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, (v) Phenyl
 oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen,
 wobei der Phenylring von jedem der beiden Reste
 unsubstituiert oder durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlen-
 stoffatomen, durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen
 oder durch ein Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35 oder
 Hydroxy mono- oder disubstituiert ist, mit der Mass-
 gabe, dass, wenn der Ring disubstituiert ist, die
 Substituenten gleich sind, (vi) Hydroxyäthyl,
 (vii) Alkoxyäthyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder
 (viii) Furylmethyl oder Tetrahydrofurylmethyl, und
 R_2 für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlen-
 stoffatomen stehen oder R_1 und R_2 zusammen eine Gruppe
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{A}-(\text{CH}_2)_2-$ bedeuten, wobei A für eine Bindung
 $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ oder $-\text{NR}_4-$ steht, wobei R_4 Wasserstoff
 oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 und R_3 einen Rest der Formel II

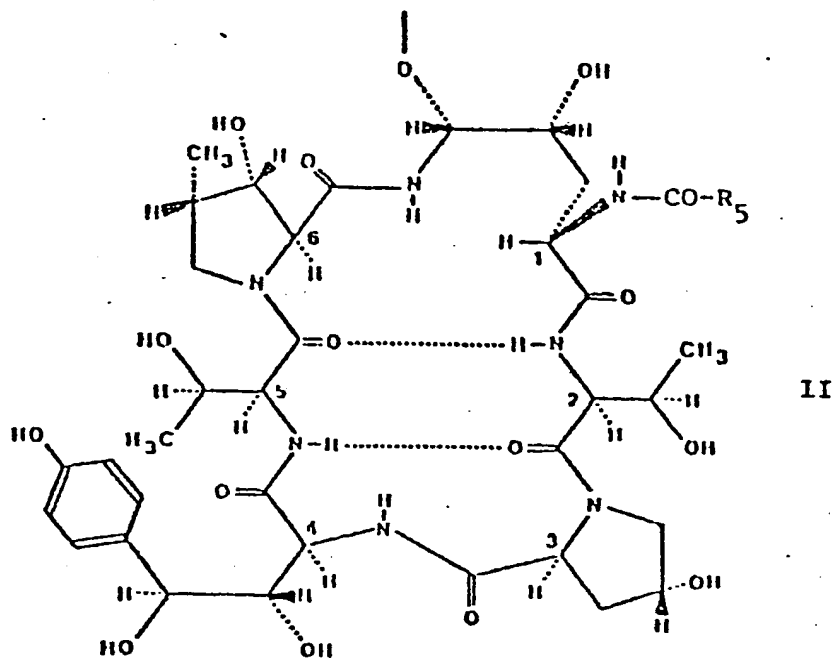
909831/0200

ORIGINAL INSPECTED

- 2 -

100-4521/R

2803581



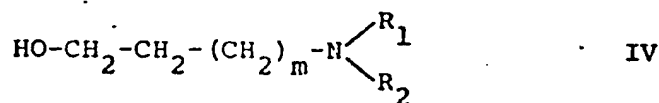
darstellt, worin R_5 $-(CH_2)_{16}-CH_3$ bedeutet, und ihre Säureadditionssalze.

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin m , R_1 , R_2 und R_3 obige Bedeutung haben, und ihre Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel III,



worin R_3 obige Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel IV,



worin m , R_1 und R_2 obige Bedeutung haben, kondensiert, oder dass man

909831/0200

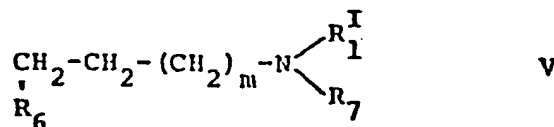
- 4 -

100-4521/R

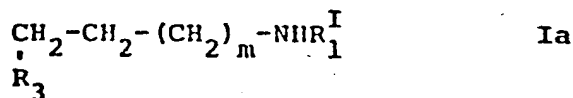
- 3 -

2803581

b) aus einer Verbindung der Formel V,

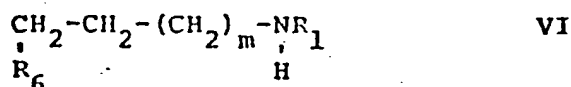


5 worin m obige Bedeutung besitzt, R_1^{I} die obige
Bedeutung von R_1 besitzt, mit der Massgabe, dass
es nicht durch Halogen, mono- oder disubstituiertes
Phenyl oder Phenylalkyl bedeuten kann, R_6 einen
Rest der Formel II mit obiger Bedeutung darstellt,
wobei R_5 für $-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CH}_3$ oder
10 $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$ steht und R_7
eine unter hydrogenolytischen Bedingungen abspaltbare
Gruppe darstellt, die Aminoschutzgruppe hydrogenolytisch
abspaltet, wobei eine Verbindung der Formel Ia



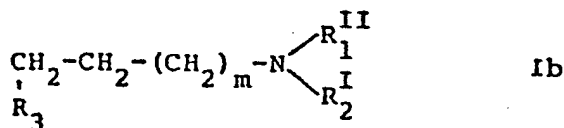
15 worin m, R_1^{I} und R_3 obige Bedeutung besitzen, er-
halten wird oder dass man

c) eine Verbindung der Formel VI,



20 worin m, R_1 und R_6 obige Bedeutung besitzen,
reduktiv alkyliert, wobei eine Verbindung der
Formel Ib

909831/0200



5 worin m und R₃ obige Bedeutung besitzen und entweder R₁^{II} die obige Bedeutung von R₁ besitzt, indem es verschieden von Wasserstoff ist, und ein α-Kohlenstoffatom mit mindestens einer Wasserstoffbindung besitzt, und R₂^I für Wasserstoff steht, oder R₁^{II} die obige Bedeutung von R₁ besitzt und R₂^I Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das α-Kohlenstoffatom mindestens eine Wasserstoffbindung besitzt, erhalten wird und anschliessend gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formeln I, Ia und Ib in ihre Säureadditionssalze überführt.

10

3. Pharmazeutische Zubereitungen, die mindestens eine der Verbindungen der Formel I enthalten.

NACHGEFICHT

-5-

2803581

SANDOZ-PATENT-GMBH
7850 Lörrach

Case 100-4521/R

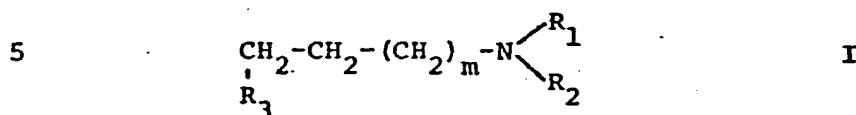
Derivate des Tetrahydro-echinocandin B

909831/0200

2803581

Die vorliegende Erfindung betrifft Derivate des
Tetrahydro-echinocandin B.

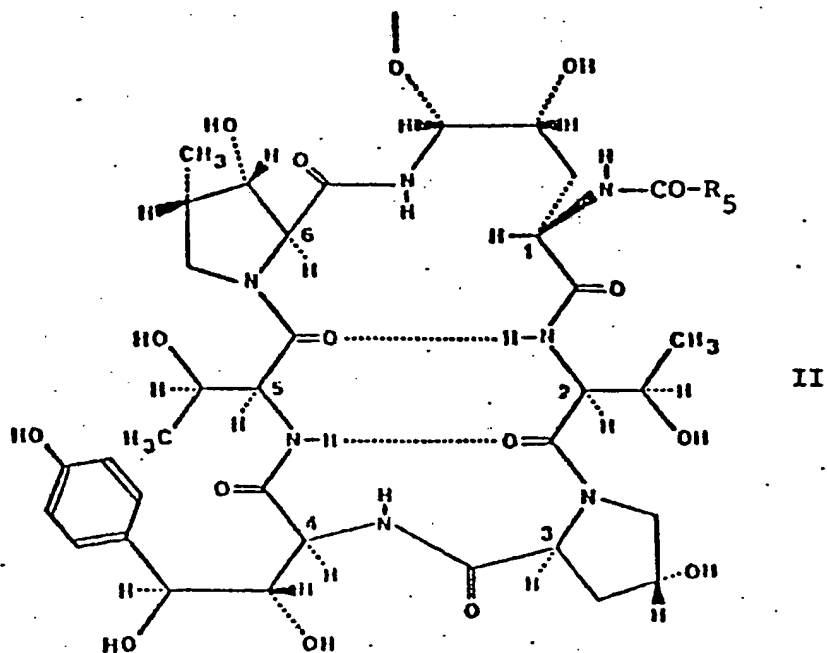
Die vorliegende Erfindung umfasst Verbindungen der
Formel I,



worin m eine ganze Zahl von 0 bis 4 bedeutet und ent-
weder R₁ für (i) Wasserstoff, (ii) Alkyl mit 1 bis
12 Kohlenstoffatomen, (iii) Cycloalkyl mit 3 bis

2803581

- 7 Kohlenstoffatomen, (iv) Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, welches monosubstituiert ist durch Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, (v) Phenyl oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei der Phenylring von jedem der beiden Reste unsubstituiert oder durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch ein Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35 oder Hydroxy mono- oder disubstituiert ist, mit der Massgabe, dass, wenn der Ring disubstituiert ist, die Substituenten gleich sind, (vi) Hydroxyäthyl, (vii) Alkoxyäthyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder (viii) Furylmethyl oder Tetrahydrofurylmethyl, und R_2 für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen oder R_1 und R_2 zusammen eine Gruppe $-(CH_2)_2-A-(CH_2)_2-$ bedeuten, wobei A für eine Bindung $-CH_2-$, $-O-$ oder $-NR_4-$ steht, wobei R_4 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und R_3 einen Rest der Formel II



909831/0200

2803581

darstellt, worin $R_5 - (CH_2)_{16} - CH_3$ bedeutet.

m ist vorzugsweise die Zahl 0 oder 1.

R_1 stellt zweckmässigerweise Cycloalkyl, Alkyl mono-substituiert durch Cycloalkyl, Hydroxyäthyl oder Alkoxyäthyl und insbesondere Wasserstoff oder Alkyl dar.
 R_2 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl.

Bedeutet R_1 Alkyl, so enthält dieses zweckmässigerweise 1 bis 9 Kohlenstoffatome, vorzugsweise aber 1 bis 6 Kohlenstoffatome. Die Alkylgruppe ist zweckmässigerweise in der α -Stellung verzweigt oder eine geradkettige Alkylgruppe.

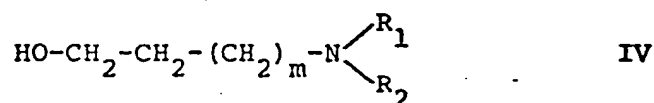
Jedes andere Alkylteilstück in R_1 und/oder R_2 enthält vorzugsweise 2 oder insbesondere 1 Kohlenstoffatom. Jedes Cycloalkylteilstück enthält vorzugsweise 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatome.

Erfindungsgemäss gelangt man zu den Verbindungen der Formel I, indem man

a) eine Verbindung der Formel III,



worin R_3 obige Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel IV,

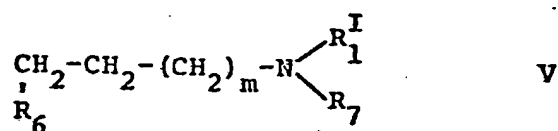


worin m, R_1 und R_2 obige Bedeutung haben, kondensiert, oder

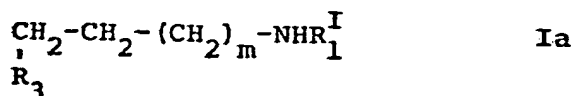
909831/0200

2803581

b) indem man aus einer Verbindung der Formel V,

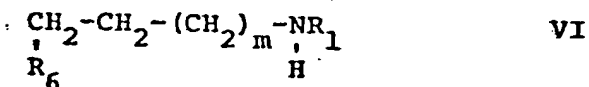


5 worin m obige Bedeutung besitzt, R_1^{I} die obige
Bedeutung von R_1 besitzt, mit der Massgabe, dass
es nicht durch Halogen, mono- oder disubstituiertes
Phenyl oder Phenylalkyl bedeuten kann, R_6 einen
Rest der Formel II mit obiger Bedeutung darstellt,
wobei R_5 für $-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CH}_3$ oder
10 $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$ steht und R_7
eine unter hydrogenolytischen Bedingungen abspaltbare
Gruppe darstellt, die Aminoschutzgruppe hydrogenolytisch
abspaltet, wobei eine Verbindung der Formel Ia



15 worin m, R_1^{I} und R_3 obige Bedeutung besitzen, er-
halten wird oder indem man

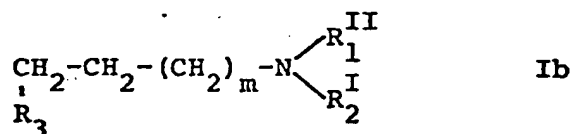
c) eine Verbindung der Formel VI,



20 worin m, R_1 und R_6 obige Bedeutung besitzen,
reduktiv alkyliert, wobei eine Verbindung der
Formel Ib

909831/0200

2803581



worin m und R₃ obige Bedeutung besitzen und entweder
 R₁^{II} die obige Bedeutung von R₁ besitzt, indem es
 verschieden von Wasserstoff ist, und ein α-Kohlen-
 5 stoffatom mit mindestens einer Wasserstoffbindung
 besitzt, und R₂^I für Wasserstoff steht, oder R₁^{II} die
 obige Bedeutung von R₁ besitzt und R₂^I Alkyl mit
 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das
 α-Kohlenstoffatom mindestens eine Wasserstoffbindung
 10 besitzt, erhalten wird.

Das Verfahren a) kann in
 Gegenwart einer starken organischen Säure, z.B.
 p-Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure oder einer
 Mineralsäure, wie z.B. Chlorwasserstoffsäure, durch-
 15 geführt werden. Vorzugsweise sind 8 bis 20 Mol eines
 Aminoalkohols pro Mol einer Verbindung der Formel III
 vorhanden. Vorzugsweise ist ein aprotisches polares
 Lösungsmittel, z.B. Dimethylformamid, vorhanden.

Das Verfahren b) kann nach für eine milde Hydrogenolyse
 20 in Gegenwart eines Katalysators an sich bekannten
 Methoden durchgeführt werden. Ein geeigneter Katalysator
 ist Palladium auf Kohle. R₇ ist zweckmässigerweise
 die Benzyloxycarbonylgruppe. Die Reaktion findet
 zweckmässigerweise in einer Aethanol/Essigsäure-
 25 Mischung statt.

Das Verfahren c) kann nach für die reduktive Alkylierung eines Amins in Gegenwart eines Ketons oder Aldehydes an sich bekannten Methoden durchgeführt werden.

- 5 Es kann sich hierbei um eine Hydrogenolyse in Gegenwart von Palladium auf Kohle oder Platinoxid als Katalysator handeln. Zweckmässigerweise ist ein inertes Lösungsmittel wie z.B. Aethanol/Essigsäure oder Aethanol anwesend. Für Verbindungen, die einen
10 Halogensubstituenten enthalten, wird vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid, beispielsweise in Methanol, verwendet.

- Es kann angenommen werden, dass eine Verbindung der Formel VI, worin R_1 Wasserstoff bedeutet, durch Anwendung eines Ueberschusses eines geeigneten Ketons
15 bzw. eines Aldehydes direkt in ein Dialkylderivat der Formel Ib, worin R_1^{II} und R_2^I die gleiche Bedeutung besitzen, übergeführt werden kann. Besonders geeignet ist es Dimethylderivate auf diese Weise her-
20 zustellen.

- Es kann angenommen werden, dass das Herstellungs- und das Aufarbeitungsverfahren zweckmässigerweise unter milden Bedingungen stattfindet, z.B. unter neutralen oder schwach sauren Bedingungen, um auf diese Weise ein
25 Spaltung des cyclischen Tetrahydro-echinocandin B-Peptidrestes zu vermeiden.

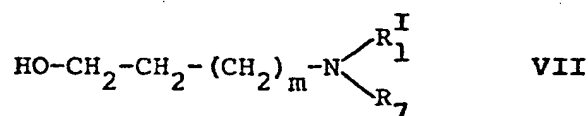
Die Herstellungsverfahren werden vorzugsweise bei Temperaturen von -10° bis 50° C, insbesondere bei Temperaturen von 0° bis 20° C, durchgeführt.

2803581

Zweckmässigerweise werden die Verbindungen der Formel I in Form ihres Acetates isoliert, das anschliessend in das Salz einer Mineralsäure, z.B. Chlorwasserstoffsäure, oder in die freie Base auf an sich bekannte Weise übergeführt werden kann.

Aus den freien Basen lassen sich in bekannter Weise Säureadditionssalze herstellen oder umgekehrt.

Die als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindungen der Formel V können analog zum Verfahren a) hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel VII,



worin m, R_1^{I} und R_7 obige Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel VIII,



15 worin R_6 obige Bedeutung hat, kondensiert.

Tetrahydro-echinocandin B (Formel III) ist auch unter der Bezeichnung Tetrahydro-SL 7810/F bekannt und wird in der DOS 2,549,127 offenbart.

Insoweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht besonders beschrieben ist, sind diese bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden oder in Analogie zu den vorliegend beschriebenen Verfahren oder zu bekannten Verfahren hergestellt und gereinigt werden.

909831/0200

Die Aminoalkyläther der Formel I und ihre Salze besitzen interessante pharmakologische Eigenschaften und können daher als Heilmittel verwendet werden.

Die Verbindungen sind schwach oder nicht wirksam gegen
5 die üblichen Vertreter der grampositiven und gram-
negativen Bakterienstämme. Sie zeigen hingegen eine
ausgeprägte antimykotische Wirksamkeit, sowohl gegen
Hefen wie auch gegen Hyphomyceten, wobei die Erreger
verschiedenster Mykosen in Frage kommen. Die Ver-
10 bindungen sind deshalb zur Behandlung von Oberflächen-
und Systemmykosen einsetzbar.

Als Heilmittel können die Verbindungen der Formel I
allein oder in geeigneten Arzneiformen gemeinsam mit
anorganischen oder organischen, pharmakologisch
15 indifferenten Hilfsstoffen verabreicht werden.

In den folgenden Beispielen erfolgen alle Temperatur-
angaben in Celsiusgraden und sind nicht korrigiert.

Die Endprodukte werden, soweit nicht anders angegeben,
im Vakuum während 15 Stunden bei Zimmertemperatur
20 getrocknet.

2803581

Beispiel 1: Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)
äther (Verfahren a)

- a) 21,32 g Tetrahydro-echinocandin B werden in 180 ml Dimethylformamid gelöst und unter Rühren 39,0 g
5 2-Aminoäthanol-hydrochlorid und 33,2 ml einer wasserfreien Lösung von HCl in Dimethylformamid (1,46 g gasförmiges HCl) zugegeben. Die Reaktion erfolgt bei Raumtemperatur unter Rühren. Nach 7,5 Stunden wird die Säure durch Zugabe von 35 ml
10 1 N Natriumbicarbonatlösung abgestumpft und bei 60 ° im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird bei 30 bis 35 ° in 100 ml Methanol gelöst und auf eine Säule von 1,2 kg Sephadex LH₂₀ in Methanol aufgetragen und mit Methanol eluiert. Das Rohprodukt
15 aus der Gelfiltration wird in Chloroform-Methanol (1 : 1) gelöst, 40 g Kieselgel zugegeben, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Pulver auf eine Säule aufgetragen. Die Elution mit Chloroform-Methanol-Wasser (80 : 17,5 : 2) +
20 0,5 % Eisessig liefert Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther-acetat.
- b) Das Acetat wird in 20 ml Methanol gelöst und unter Eiskühlung 30 ml einer ca. 1 %igen ätherischen HCl-Lösung bis zur schwach sauren Reaktion zuge-
25 tropft. Nach Zugabe von 400 ml Aether wird die erhaltene Fällung abfiltriert und nach Waschen mit Aether 15 Stunden bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet, wobei Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther-hydrochlorid als farbloses amorphes
30 Pulver erhalten wird.

909831/0200

2803581

Smp. 200 - 203 °

 $[\alpha]_D^{20} = - 47,7^\circ$ (c = 1,128 in Methanol)

- c) 120 g Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)
äther-acetat werden in 250 ml Wasser und 500 ml
5 Chloroform-Isopropanol (7 : 3) während 1 Stunde
gerührt. Anschliessend gibt man 450 ml 1 N Natrium-
bicarbonatlösung zu und trennt die organische
Phase ab. Nach viermaligem Waschen der wässrigen
Phase mit 500 ml Chloroform-Isopropanol (7 : 3)
10 wird der organische Extrakt über Natriumsulfat
getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.
Der Eindampfrückstand wird in 300 ml Methanol ge-
löst und diese Lösung zu 3 Liter Aether getropft.
Die entstandene Fällung wird abfiltriert und
15 15 Stunden im Vakuum getrocknet, wobei Tetrahydro-
echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther als farbloses
amorphes Pulver, Smp. 213 - 216 ° (nach 15 Stunden
Trocknen im Hochvakuum bei Raumtemperatur), an-
fällt.

20 $[\alpha]_D^{20} = - 45,1^\circ$ (c = 1,597 in Methanol)

Beispiel 2: Tetrahydro-echinocandin B-[2-(1-
pyrrolidinyl)äthyl]äther (Verfahren a)

- Eine Lösung von 11,5 g N-(2-Hydroxyäthyl)pyrrolidin
in 500 ml Dioxan wird mit 20,0 g p-Toluolsulfonsäure-
25 hydrat und 100 g Molekularsieb Merck 4A versetzt.
Nach 1/2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das
Molekularsieb abfiltriert und 10,63 g Tetrahydro-

2803581

Smp. 200 - 203 °

$[\alpha]_D^{20} = - 47,7^\circ$ (c = 1,128 in Methanol)

- c) 120 g Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther-acetat werden in 250 ml Wasser und 500 ml Chloroform-Isopropanol (7 : 3) während 1 Stunde gerührt. Anschliessend gibt man 450 ml 1 N Natriumbicarbonatlösung zu und trennt die organische Phase ab. Nach viermaligem Waschen der wässrigen Phase mit 500 ml Chloroform-Isopropanol (7 : 3) wird der organische Extrakt über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in 300 ml Methanol gelöst und diese Lösung zu 3 Liter Aether getropft. Die entstandene Fällung wird abfiltriert und 15 Stunden im Vakuum getrocknet, wobei Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther als farbloses amorphes Pulver, Smp. 213 - 216 ° (nach 15 Stunden Trocknen im Hochvakuum bei Raumtemperatur), anfällt.
- $[\alpha]_D^{20} = - 45,1^\circ$ (c = 1,597 in Methanol)

Beispiel 2: Tetrahydro-echinocandin B-[2-(1-pyrrolidinyl)äthyl]äther (Verfahren a)

- Eine Lösung von 11,5 g N-(2-Hydroxyäthyl)pyrrolidin in 500 ml Dioxan wird mit 20,0 g p-Toluolsulfonsäurehydrat und 100 g Molekularsieb Merck 4A versetzt. Nach 1/2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Molekularsieb abfiltriert und 10,63 g Tetrahydro-

2803581

- echinocandin B zu der Lösung gegeben. Nach 3 Stunden Rühren wird die überschüssige Säure mit 5 ml 1 N Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und analog Beispiel 1 aufgearbeitet, wobei Tetrahydro-
- 5 echinocandin B-[2-(1-pyrrolidiny1)äthyl]ätherhydrochlorid anfällt.

Farbloses amorphes Pulver

Smp. 191 - 195 °

$[\alpha]_D^{20} = - 48,7^\circ$ (c = 0,718 in Methanol)

- 10 Beispiel 3: Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther (Verfahren b)

- a) Eine Suspension von 400 mg Palladium-Kohle (10 % Pd) in 50 ml Aethanol-Eisessig (9 : 1) wird 1 Stunde vorhydriert. Anschliessend gibt man eine
- 15 Lösung von 4,0 g Mono-(2-N-benzyloxycarbonylamino-äthyl)äther-Derivat von Tetrahydro-echinocandin B in 50 ml Aethanol-Eisessig (9 : 1) zu. Nach 5 Stunden Hydrieren bei 20 ° unter Atmosphärendruck wird der Katalysator abfiltriert und das klare
- 20 Filtrat im Vakuum eingedampft, wobei die Titelverbindung als Acetat anfällt.
- b) 3,8 g Acetat werden in 20 ml Methanol gelöst und die Lösung auf 0 ° abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 12 ml einer ätherischen HCl-Lösung, die
- 25 99 mg HCl enthält, zugegeben. Anschliessend wird das gebildete Hydrochlorid mit 500 ml Aether ausgefällt und nach Abfiltrieren mit Aether gewaschen. Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther . HCl

2803581

fällt als farbloses amorphes Pulver aus. Smp. 200 - 203 °, nach 16 Stunden Trocknen im Hochvakuum bei Raumtemperatur.

$$[\alpha]_D^{20} = - 47,7^\circ \quad (c = 1,128 \text{ in Methanol})$$

5 Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

- 10,8 g Tetrahydro-echinocandin B in 100 ml Dioxan suspendiert, werden mit 9,95 g 2-(N-Benzoyloxycarbonyl-amino)äthanol und 300 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und anschliessend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der Reaktionsansatz mit 100 ml Aether verdünnt und das Rohprodukt mit 1 Liter Hexan ausgefällt. Dieses Material wird nach Abfiltrieren in 500 ml Chloroform-Isopropanol (7 : 3) aufgenommen und dreimal mit jeweils 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase liefert nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Eindampfen im Vakuum einen Rückstand. Die Substanz wird an Kieselgel imprägniert und das Pulver auf eine Säule von Kieselgel gebracht. Die Elution erfolgt zunächst mit Chloroform-Methanol-Wasser (80 : 17,5 : 2), dann mit Chloroform-Methanol-Wasser (80 : 11 : 1) und liefert das Ausgangsmaterial.

Beispiel 4: Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)
äther

- Eine Suspension von 100 mg Palladium-Kohle (10 % Pd) in 5 ml Aethanol-Eisessig (9 : 1) wird eine Stunde vorhydriert. Anschliessend gibt man eine Lösung von 1,080 g ca. 85 %iges Echinocandin B-(2-N-benzyloxy-

909831/0200

- carbonylaminoäthyl)äther [Smp. 172 - 176 °; $[\alpha]_D^{20} = -37,7^\circ$ (c = 0,705 in Methanol)] in 5 ml Aethanol-Eisessig (9 : 1) zu. Nach 7 Stunden Hydrieren bei 20 ° unter Atmosphärendruck wird der Katalysator
- 5 abfiltriert und das klare Filtrat im Vakuum eingedampft. Das Reaktionsprodukt wird an 5 g Kieselgel imprägniert und das Pulver auf eine Säule von Kieselgel gebracht. Die Elution mit Chloroform-Methanol-Wasser (70 : 25 : 4) + 1 % Eisessig liefert Tetrahydro-
- 10 echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther-acetat. Dieses kann analog Beispiel 1b und 1c in das Hydrochlorid und in die freie Base übergeführt werden.

Beispiel 5: Tetrahydro-echinocandin B-(3-isopropylaminopropyl)äther (Verfahren c)

- 15 Eine Suspension von 600 mg PtO_2 in 60 ml Aethanol wird während 1 Stunde vorhydriert. Anschliessend gibt man eine Lösung von 6,5 g Tetrahydro-echinocandin B-(3-aminopropyl)äther-acetat in 60 ml Aethanol und 20 ml Aceton zu und hydriert 6 Stunden bei 20 ° unter
- 20 Atmosphärendruck. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das klare Filtrat im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel imprägniert und auf eine Säule von Kieselgel aufgetragen. Die Elution mit Chloroform-Methanol-Wasser (80 : 17,5 : 2) + 0,5 %
- 25 Eisessig liefert Tetrahydro-echinocandin B-(3-isopropylaminopropyl)äther-acetat. Die Verbindung wird analog Beispiel 1b in Tetrahydro-echinocandin B-(3-isopropylaminopropyl)äther-hydrochlorid als amorphes Pulver, Smp. 191 - 194 °, $[\alpha]_D^{20} = -44,1^\circ$ (c = 0,645
- 30 in Methanol), übergeführt.

Beispiel 6: Tetrahydro-echinocandin B-(2-dimethyl-
aminoäthyl)äther (Verfahren c)

500 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) werden in
50 ml Alkohol-Eisessig (9 : 1) 1 Stunde vorhydriert.
5 Anschliessend wird eine Lösung von 5,0 g Tetrahydro-
echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther als Essigsäuresalz
in 50 ml Alkohol-Eisessig (9 : 1) und 17,2 ml Form-
aldehydlösung (35 Gewichtsprozent Formaldehyd) zuge-
geben und 18 Stunden bei 20 ° unter Atmosphärendruck
10 hydriert. Danach wird vom Katalysator abfiltriert und
das klare Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand
wird an 10 g Kieselgel imprägniert und auf eine Säule
von Kieselgel gebracht. Die Elution mit Chloroform-
Methanol-Wasser (65 : 30 : 5) + 0,5 % Eisessig liefert
15 die Titelverbindung in Form des
Essigsäuresalzes. Das Acetat wird analog zu Beispiel
3b in das amorphe Hydrochlorid übergeführt. Smp. 197 -
202 °; $[\alpha]_D^{20} = -46,2^\circ$ (c = 0,85 in Methanol).


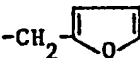

20 Beispiel 7: Tetrahydro-echinocandin B-[2-(o-chlor-
benzylamino)äthyl]äther

315 mg Natriumcyanoborhydrid werden zu einer Lösung
von 5,85 g Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)
äther-acetat und 1,4 g o-Chlorbenzaldehyd in 125 ml
Methanol zugefügt. Man rührt die Mischung während
25 2 Stunden und verdampft anschliessend im Vakuum bei
Zimmertemperatur. Der Rückstand wird an Silicagel
chromatographiert und weiter wie in Beispiel 5 aufge-
arbeitet, wobei die Titelverbindung in Form des
amorphen Hydrochlorides erhalten wird. Smp. 180 - 183 °;
30 $[\alpha]_D^{20} = -47,3^\circ$ (c = 0,70 in Methanol).

909831/0200

2803581

Es wurden ferner die folgenden Verbindungen der Formel I erhalten:

Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	m	Smp. ¹⁾	$[\alpha]_D^{20}$ (c in CH ₃ OH)
8 ²⁾	H	H	1	202 - 204 °	- 42,2 (0,74)
9 ²⁾	H	H	2	202 - 206 °	- 41,9 (0,70)
10 ³⁾	CH ₃	H	0	191 - 194 °	- 41,8 (0,63)
11 ³⁾	C ₂ H ₅	H	0	187 - 191 °	- 46,3 (0,90)
12 ³⁾	CH(CH ₃) ₂	H	0	189 - 192 °	- 46,8 (1,18)
13 ³⁾	CH(CH ₃) ₂	H	1	191 - 194 °	- 44,1 (0,65)
14 ³⁾	-CH(CH ₃)-C ₂ H ₅	H	0	196 - 200 °	- 47,6 (1,34)
15 ³⁾	-(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅	H	0	192 - 194 °	- 44,3 (0,80)
16 ³⁾		H	0	183 - 186 °	- 44,8 (1,12)
17 ³⁾		H	0	184 - 188 °	- 46,6 (0,67)
18 ³⁾		H	0	190 - 192 °	- 45,3 (1,82)
19 ⁴⁾	CH ₃	CH ₃	0	197 - 202 °	- 46,2 (0,85)
20 ⁴⁾	C ₂ H ₅	CH ₃	0	188 - 192 °	- 44,6 (0,79)
21 ⁴⁾	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0	187 - 191 °	- 45,0 (0,84)

1) Hydrochlorid

2) Hergestellt analog Beispiele 1 bis 4.

3) Hergestellt analog Beispiele 1 bis 6.

4) Hergestellt analog Beispiele 1, 2, 5, 6.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.